PCT/EP 0 0 / 0 8 6 4 5

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

#2



REC'D 25 OCT 2000
WIPO PCT

EP 00/08645

4

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Gebrauchsmusteranmeldung

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Aktenzeichen:	299 15 668.0
Anmeldetag:	6. September 1999
Anmelder/Inhaber:	Günther B e i s e l , Monheim/DE
Bezeichnung:	Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit
IPC:	A 61 K 31/74

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Gebrauchsmusteranmeldung.

München, den 22. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

A 9161
02/00
EDV-L

Mitt l zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit.

Die US 3,688,763 beschreibt eine Methode zur Kollektion von zellulärem Material aus dem Dickdarm von Menschen. Der Patient schluckt eine Kapsel, deren äußere Schicht sich mit samt dem darunter befindlichen Behälter im Darm auflöst und einen komprimierten Schwamm freisetzt, der anschließend durch eine natürliche Darmentleerung ausgeschieden wird. Bei seinem Transport durch den Darm werden durch den Schwamm die äußeren Zellen des Darmlumens abgeschabt und mit nach außen geschleppt. Dadurch werden auf einfache Weise den Patienten Darmzellen entnommen, mit dem Ziel diese anschließend auf Tumoren oder Krebszellen zu untersuchen.

Dieses System hat sich zur Aufgabe gemacht, Darmzellen zu Analysezwecken zu kollektieren. Eine gezielte Stimulation der Darmaktivität wird auf diese Weise jedoch nicht erreicht.

Aus der DE 4 025 912 ist ein Mittel zur oralen Einnahme bekannt, das aus einem im Magen lösbaren und den Inhalt freigebenden Behälter besteht. Dieser ist mit einem Stoff gefüllt, der nach seinem Freisetzen im Magen sein Volumen vergrößert und dadurch dem Körper ein Sättigungsgefühl suggeriert.

Nachteilig bei diesem System ist, daß es allein auf die Füllung des Magens abstellt. Eine Anregung der Darmtätigkeit ist damit jedoch nicht verbunden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Mittel, enthaltend ein Material, das verformbar sowie ggf. formreduzierbar und/oder reversibel komprimierbar ist, zur Verfügung zu stellen, das die Speiseröhre und den Magen passiert und im Darm eine stimulierende Wirkung auf die Darmaktivität entfaltet.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das Mittel ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

Vorzugsweise weist das Material dreidimensionale polymere Netzwerke auf. Besonders bevorzugt liegt das Material in Form eines schwammartigen Gebildes vor. Neben solchen Schwämmen sind auch z.B. Gele oder gelartige Stoffe einsetzbar.

Unter schwammartigen Gebilden sind erfindungsgemäß Schäume zu verstehen, die aus gasgefüllten, kugel-polyederförmigen Zellen bestehen, welche durch hochviskose oder feste Zellstege begrenzt sind. Einsetzbar sind erfindungsgemäß sowohl natürlich vorkommende Schwämme als auch synthetisch hergestellte schwammartige Gebilde.

Die Herstellung der schwammartigen bzw. -förmigen Gebilde erfolgt mit an sich bekannten Methoden nach dem Stand der Technik. In Abhängigkeit von dem eingesetzten Ausgangsmaterial kann im einfachsten Falle ein Schaum durch Einblasen, durch Schlagen, Schütteln, Verspritzen oder Rühren in der betreffenden Gasatmosphäre erhalten werden. Bei den Polymeren entsteht die Schaumstruktur aufgrund chemischer Reaktionen. So werden bei den Polyurethanen durch Zugabe von Blähmitteln, die sich

bei bestimmter Temperatur während der Verarbeitung unter Gasbildung zersetzen, oder durch Zusatz von flüssigen Lösemitteln während der Polymerisation geschäumt. Die Verschäumung erfolgt entweder beim Verlassen des Extrusionswerkzeuges, d.h. im Anschluß an das Extrudieren oder Spritzgießen oder in offenen Formen. Die Härtung erfolgt unter den für die jeweilige chemische Verbindung des Materials charakteristischen Bedingungen.

Unabdingbare Voraussetzung für die Einsetzbarkeit des Materials ist, daß es komprimierbar ist, ohne daß die Zellstege brechen. Für die Auswahl des Materials und die Art der Schaumbildung ist ferner wesentlich, daß es quellfähig bleibt, ohne daß die Zellstege zerstört werden.

Vorzugsweise ist das Material so ausgelegt, daß es auf 1/2 bis 1/100 vorzugsweise 1/4 bis 1/50, besonders bevorzugt auf das 1/10 bis 1/20 seines Volumens bzw. seiner Größe komprimierbar ist. Unter physiologischen Bedingungen soll das komprimierte Material sich nach der Passage durch Speiseröhre und Magen vorzugsweise auf das Zwei- bis Hundertfache, besonders bevorzugt auf das Vier- bis Fünfzigfache, ganz besonders bevorzugt auf das Zehn- bis Zwanzigfache seines Volumens im Darm ausdehnen können.

Um Verstopfungen des Darmes oder schlimmstenfalls sogar einem Darmverschluß vorzubeugen, ist das Volumen des dekomprimierten Materials entsprechend auszuwählen. Um auch mit kleineren Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Mittels den gewünschten stimulierenden Effekt auf die Darmaktivität zu erreichen, kann die orale Einnahme mehrerer erfindungsgemäßer Mittel erfolgen.

Das erfindungsgemäß eingesetzte Material kann im dekomprimierten Zustand jede beliebige Form haben. Bevorzugt sind jedoch quaderförmige

oder rechtecksförmige oder runde Ausgestaltungen.

Als Material für die erfindungsgemäß bevorzugte Ausführungsform als schwammartige Gebilde können natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere zum Einsatz kommen. Beispiele geeigneter synthetischer Polymere sind Polyurethane, Polyacrylate, Poly(meth)acrylsäureester, Homo- und Copolymere des Vinylacetats. Zu den natürlichen und halbsynthetischen Polymeren zählen u.a. Cellulose, Cellulose-Ether, Diethylcellulose oder Celluloseester, wie Cellulosediacetat, Cellulosetriacetat, Celluloseacetat-Propionat, Celluloseacetat und Cellulose-Butyrat. Erfindungsgemäß geeignet sind z.B. Cellulosederivate, insbesondere entsprechende Ether, z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, oder Natriumcarboxymethylcellulose (vorzugsweise solche Verbindungen mit höherer Viskosität); natürliche (anionische) Schleimstoffe, z.B. Xanthan Gummi, Guar Gummi, Traganth oder Alginsäure und Salze davon, und dergleichen. Darüber hinaus ist auch der Einsatz unlöslicher Polysacharide, wie Chitin bzw. Chitinderivate oder mikrokristalliner Cellulose denkbar. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden linerare hochmolekulare Polymere. Vor allem sind erfindungsgemäß solche Polymere einsetzbar, die Faserstruktur besitzen. Beispiele für solche Stoffe sind die Skleroproteine, wie Keratine, Conchagene, Fibroin, Elastine und Collagen.

Ebenso kommen stabil vernetzte Polymere in Betracht. Insbesondere sind hier Uronsäure-haltige Polysaccharide oder deren Salze denkbar, die durch ionische Bindungen miteinander vernetzt sind und durch zusätzliche kovalente Bindungen, beispielsweise durch mineralhaltige Säuren katalysierte Esterbindungen, stabil quervernetzt sind.

In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung können sich die Polymere nicht erst im Darm, sondern bereits im Magen dekomprimieren

und dann in diesem Zustand in den Darm gelangen und diesen passieren. Als Materialien kommen hier insbesondere solche in Betracht, die in gastrointestinalen Flüssigkeiten kaum merklich bis gar nicht abbaubar oder resorbierbar sind.

Das in dem erfindungsgemäßen Mittel enthaltene Material alleine kann somit bereits eine Wirkung im Darm ausüben, die mit der eines Ballaststoffes vergleichbar ist und aufgrund dessen die Darmaktivität stimuliert und/oder zur Verbesserung und Erhaltung der Darmaktivität beiträgt. Zusätzlich ist das Material erfindungsgemäß mit Wirkstoffen oder Laxanzien beaufschlagt, und zwar derart, daß die Wirkstoffe oder Laxanzien überwiegend oder ausschließlich im Darm freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Material mit einer Verbindung versehen, die sich ausschließlich im Darm auflöst. Dies ist insbesondere dann erforderlich, wenn das eingesetzte Material bereits im Magen oder Dünndarm abbaubar ist.

Die Auflösung der Verbindung wird durch verschiedene, z.T. auch gleichzeitig im Darm vorherrschende Parameter beeinflußt, wie z. B. pH-Wert, Druck, Redoxpotential und enzymatische Auflösung durch die Darmflora. Darüber hinaus beeinflußt auch die Verweilzeit des Mittels im Darm die Geschwindigkeit mit der sich die Verbindung auflöst.

Vorzugsweise löst sich die Verbindung bei einem pH-Wert zwischen 5 und 10, bevorzugt zwischen 7 und 9, besonders bevorzugt zwischen 5,5 und 8,5 auf. Höchst bevorzugt ist eine Auflösung im pH-Milieu des Darms bei einem pH-Wert zwischen $6,4 \pm 0,6$ bis $7,0 \pm 0,7$.

Die Verbindung wird erfindungsgemäß bevorzugt in Form einer Beschichtung auf das Material aufgebracht, die gegebenenfalls auch aus

mehreren Schichten aufgebaut sein kann. Die Mindestschichtdicke kann dabei erheblich variieren und ist abhängig von dem verwendeten Filmbildner und seiner Zusammensetzung. Osterwald H. et al. (Acta Pharm Technol, 1980, 26: 201-209) beschreibt beispielsweise eine Mindestschichtdicke von 46 µm für die Zubereitung eines Filmbildners in organischen Lösungsmitteln, mit Ammoniumsalzlösung zubereitet sind 161 µm Schichtdicke erforderlich, als Emulsion 46 µm und als Latexdispersion 52 µm Schichtdicke. Erfindungsgemäß liegt die Schichtdicke zwischen 10 µm bis mehrere Millimeter, bevorzugt zwischen 15 µm bis 3 mm.

Anstelle einer direkt auf das Material aufgebrachten Beschichtung kann das Material jedoch auch in ein Behältnis eingebracht werden, das sich unter den oben beschriebenen Bedingungen auflöst. D.h., das Behältnis ist im Magen beständig, während es sich im Darm auflöst.

In einer anderen Variante der Erfindung kann die Verbindung in das Material eingebracht sein. Dies läßt sich beispielsweise durch Vermischen des Materials mit der Verbindung bereits bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels erreichen. Bevorzugt kann dies auch durch Tränken des Materials in einer Lösung der Verbindung erzielt werden. Selbstverständlich kann ein derartiges, z.B. getränktes Mittel zusätzlich auch mit einer Beschichtung der Verbindung versehen sein. Ebenso kann z.B. das getränkte Material auch in das oben beschriebene Behältnis eingebracht sein. Ferner kann das Material in ein Behältnis eingebracht sein, das seinerseits mit der Verbindung beschichtet oder durchtränkt ist oder in das die Verbindung eingebracht ist.

Die zeitliche und lokale Auflösung der Verbindung läßt sich durch die Auswahl und Kombination der Verbindungen beeinflussen, wodurch eine gezielte Freisetzung des Materials im Darm und insbesondere in den

verschiedenen Darmabschnitten, wie Jejunum, Ileum und Kolon, erreicht wird. Die Löslichkeit der Verbindungen kann dabei von einem oder mehreren Faktoren abhängig sein, wie beispielsweise pH-Wert, Einwirkzeit, Redoxpotential des Darmes, enzymatische Aktivitäten der Darmflora oder Druck, der durch die intestinale Peristaltik erzeugt wird. Die verschiedenen Möglichkeiten zur Steuerung der Freisetzung von Wirkstoffen sind zahlreich beschrieben. Die pH-abhängige Löslichkeit wird beispielsweise bei *Marvola et al.*, Eur J Pharm Sci, 1999, 7:259-267 und *Khan ZI et al.*, J Controlled Release, 1999, 58:215-222 beschrieben. *Pozzi F. et al.*, J Controlled Release, 1994, 31:99-108; *Wilding IR et al.*, Pharmacol Ther, 1994, 62:97-124; *Niwa K. et al.*, J Drug Target, 1995, 3:83-89 und US-4871549 offenbaren Systeme, die die Wirkstoffe in Abhängigkeit von der Zeit freisetzen. Beispiele für Systeme mit einer kombinierten pH-Wert und Zeitabhängigkeit sind in *Rodriguez M. et al.*, J Controlled Release, 1998, 55:67-77 und *Gazzinga A. et al.*, STP Pharm Sci, 1995, 5:83-88 beschrieben. Mit der Auflösung von Verbindungen, bedingt durch ein verändertes Redoxpotential im Darm, beschäftigen sich *Bronsted H. et al.*, Pharm Res 1992, 9:1540-1545; *Yeh PY et al.*, J Controlled Release, 1995, 36: 109-124; *Shanta KL et al.*, Biomaterials, 1995, 16:1313-1318 und *Kimura Y et al.*, Polymer, 1992, 33: 5294-5299. Beispiele für Systeme, die durch die Enzyme der Darmflora freigesetzt werden, sind in *Ashford M et al.*, J Controlled Release, 1994, 30:225-232; *Fernandez-Hervas MJ et al.*, Int J Pharm, 1998, 169:115-119; *EP-0460921*; *US-4432966* und *Milojevic S et al.*, J Controlled Release, 1996, 38:75-84; beschrieben. Die Auflösung von Systemen durch den Druck der intestinalen Peristaltik wird in *Muraoka M et al.*, J Controlled Release, 1998, 52:119-129 behandelt.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden dabei folgende Verbindungen und deren Kombinationen, die jedoch keineswegs limitierend für die vorliegende Erfindung sind:

Hydroxypropyl-methylcellulose-phthalat (HPMCP 55), Hydroxypropyl-methylcellulose-acetat-succinat (Aqoat AS-MF. Aqoat AS-HF), 1:1 Kopolymer aus Methacrylsäure und Ethylacrylat (Eudragit®L), Kopolymer aus Vinylacetat und Crotonsäure (Coating CE 5142), Cellulose-acetat-phthalat (CAP, Aquateric), Methacrylat-Kopolymere (Eudragit®S), Schellack, Time Clock System®, Carnaubawachs, Hydroxypropylmethyl-cellulose (TC-5), Pulsincap®, Polyethylenglykol, vernetztes Polyethylenglykol, Ethylcellulose, Ethylcellulose-Ethanol-Gemisch, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Glycerin-Monostearat, Eudragit®E. Ebenso sind Hydrogele aus Azo-Verbindungen möglich, wie beispielsweise N-substituiertes Methacrylamid, N-tert-butylacrylamid, Acrylsäure in Gegenwart von 4,4'-Bis-(methacryloylamino)-azobenzen,4,4'-Bis(N-methacryloyl-6-aminohexanoylamino)azobenzen oder 3,3',5,5'-Tetrabromo-4,4,4',4'-tetra(methacryloylamino)azobenzen. Beispiele für weitere Verbindungen sind lineare Polymervorstufen, beispielsweise enthaltend N,N-Dimethylacrylamid, N-tert-Butylacrylamid, Acrylsäure, N-Methacryloyl-glycyl-glycin-p-nitrophenylester, quervernetzt durch geeignete Vernetzter, wie z.B. N,N'-(ω-aminocaproyl)-4,4'-diaminoazobenzen sowie Polymere enthaltend Azoverbindungen, wie beispielsweise 2-Hydroxy-ethyl-Methacrylat, 4-(Methacryloyloxy)-azobenzen, N-(2-hydroxypropyl)methacrylamid-Kopolymere, Kopolymere enthaltend Styrol und 2-Hydroxyethylmethacrylat vernetzt durch beispielsweise 4,4'-Divinylazobenzen oder N,N'-Bis-(β-sterylsulfonyl)-4,4'-diaminoazobenzen. Ebenso sind erfindungsgemäß Poly(ether-ester)azo-Polymere einsetzbar, wie beispielsweise Kopolymere enthaltend 4-[4-[(6-hydroxyhexyl)oxy]phenyl]azobenzoesäure und 16-Hydroxy-hexadecansäure, Kopolymere enthaltend 4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethoxy]ethoxy]benzoesäure, 4-[4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy]-phenyl]azobenzoesäure und 16-Hydroxyhexadecansäure oder 12-Hydroxydodecansäure sowie segmentierte Polyurethane enthaltend m-

Xylen-Diisocyanat, 3,3'-Dihydroxyazobenzen, Polyethylenglycol oder 1,2-Propandiol. Ferner einsetzbar sind Azoverbindungen enthaltende Polyamide oder Kopolymere aus 4-[4-(chlorocarbonyl)phenyl)]-azobenzoylchlorid und α,ω-Bis(aminopropyl)-poly(tetramethylenoxid) sowie Kopolymere aus 4-[4-(Chlorocarbonyl)phenyl]azobenzoylchlorid und Jeffamine ED-600.

Ferner finden Pektine Verwendung, die zusätzlich ummantelt oder in einer Matrix eingebettet werden können, wie beispielsweise Methoxy-Pektin, amidiertes Pektin, Calciumpektinat, Pektin in Kombination mit Ethylcellulose (Aquacoat, Surelease), Acrylsäureester-Polymere (Eudragit RS30D, Eudragit NE30D). Ebenso finden Kombinationen von Pektinen mit anderen Ballaststoffen Einsatz. Beispiele für Ballaststoffe sind Guar (Galactomannan) oder Chitosan, wobei die Ballaststoffe selbst wiederum ummantelt oder Bestandteil einer Matrix sein können. Hierbei finden folgende Substanzen Einsatz als Filmbildner: Polymethacrylatlösungen, Kopolymerisate enthaltend Polyurethan und Di-, Oligo- oder Polysaccharide (Galactomannane) sowie Ethylgalactomannane oder Acetylgalactomannane. Ebenso finden Cyanoacrylat, Inulin, Inulin-Suspensionen mit Eudragit-RS, methacryliertes Inulin, Chondroitinsulfat, Chondroitin-Polymere enthaltend 1,12-Diaminododecan und Dicyclohexylcarbodiimid, amorphe Amylose oder amorphe Amylose zusammen mit anderen filmbildenden Polymeren als Filmbildner Einsatz. Ebenso können Dextrane verwendet werden, die verschiedenartig vernetzt sein können, beispielsweise mit Diisocyanaten, Fettsäureestern, beispielsweise der Laurylsäure, Glutaraldehyd. Auch Konjugate aus Biphenylessigsäure und β-Cyclodextrin, Kopolymere aus β-Cyclodextrinen mit Methacrylsäure-Kopolymeren oder Acrylsäurepolymere mit Disaccharidseitengruppen kommen erfindungsgemäß zum Einsatz.

Die Auswahl der Verbindungen sowie deren vielfältige Kombinationsmöglichkeiten ermöglichen eine gezielte zeitliche und lokale

Steuerung der Freisetzung des Materials im Darm. Die Verbindung kann dabei auch bereits Wirkstoffe und/oder Laxanzien enthalten.

Die Beaufschlagung des in dem erfindungsgemäßen Mittel enthaltenen Materials mit Wirkstoffen oder mit Laxanzien kann dabei auf vergleichbare Weise geschehen, wie bereits zuvor bei der Beaufschlagung des Materials mit einer Verbindung beschrieben wurde. Dabei können die Wirkstoffe oder Laxanzien oder Kombinationen davon in/auf das Material ein-/aufgebracht werden. Dies kann bevorzugt in Form einer Beschichtung erfolgen, wobei die Beschichtung gegebenenfalls auch aus mehreren Schichten aufgebaut sein kann. In einer anderen Variante der Erfindung können die Wirkstoffe und/oder Laxanzien in das Material eingebracht sein. Dies läßt sich beispielsweise durch direktes Vermischen des Materials mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel erreichen. Bevorzugt kann dies auch durch Tränken des Materials in einer Lösung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien erzielt werden. Selbstverständlich kann ein derartiges, z.B. getränktes Material zusätzlich auch mit einer Beschichtung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien versehen sein. Ebenso kann das Material mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien in Form eines Behältnisses umhüllt sein. Ferner kann das Material in ein Behältnis, beispielsweise aus den zuvor genannten Verbindungen eingebracht sein, das seinerseits mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien beschichtet oder durchtränkt ist oder in das die Wirkstoffe und/oder Laxanzien eingebracht sind.

In einer Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung kann das so mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien beaufschlagte Material komprimiert werden und zusätzlich mit einer Verbindung der zuvor beschriebene Art und auf bereits erwähnte Weise versehen werden. Durch die Auflösung der Verbindung im Darm kommt es zur Dekompression des so

beschaffenen Materials im Darm, verbunden mit der Freisetzung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien.

In einer anderen Ausführungsvariante der Erfindung können die Wirkstoffe und/oder Laxanzien selbst mit den Verbindungen der zuvor beschriebenen Art und auf die bereits erwähnte Weise versehen werden. Anschließend kann das Material mit den so erhaltenen Wirkstoffen und/oder Laxanzien auf beschriebene Art und Weise beaufschlagt werden. Nachfolgend wird das mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien beaufschlagte Material komprimiert und gegebenenfalls zusätzlich mit einer Verbindung versehen, die sich erst im Darm auflöst. Durch die Auflösung der Verbindung erfolgt die Freisetzung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien.

Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen oder biologischen Wirkung zu verstehen. Beispiele sind Betamethason, Thioetsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Solymarin, Dihydroergotamin, Buflumedil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, beta-Acetyldigoxim, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitirptylin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin, Methylprednisolon, Clonidin, Fenofibrat, Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(beta-Hydroxyethyl)rutosid, Propicillin, Aciclovir-mononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxyfyllin, Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol. Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propranolol, Minocyclin, Nicergolin, Ambroxol, Metoprolol, beta-Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat, Benzafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepan, Bencyclan, Dexapanthenol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam, Phenoxymethylpenicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin, Metoclopramid, Acemetacin, Ranitidin, Biperiden, Metamizol, Doxepin, Dikalium-Chlorazepat, Tetrazepam, Estramustinphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotilin, Prazosin, Atenolol,

Glibenclamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydromirphon, Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medroxyprogresteron, Flecainid, Mg-Pridoxal-5-phosphatglutaminat, Hymechromon, Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinarizin, Diazepam, Ketoprofen, Flupentixol, Molsidomin, Glibornuid, Dimetinden, Melperon, Soquinolol, Dibydrocodein, Clomethiazol, Clemastin, Glisoxepid, Kallidinogenase, Oxyfedrin, Baclofen, Carboxymethylcystein, Thiorodacin, Betathistin, L-Tryptophan, Myrtol, Bromalaine, Prenylamin, Salazosulfapyridin, Astemizol, Sulpirid, Benzerazid, Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin, Ketonconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemifibrocil, Rifampicin, Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadrin, Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, Triazolam, Mianserin, Tiaprofensäure, Ameziniummetilsulfat, Mefloquin, Probucol, Chinidin, Carbamepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin, Cyproteron, Na-Valpropinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-Salicylsäure, Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin, Naproxen, Cartelol, Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol, Nadolol, Levomepromazin, Doxorubicin, Medofenoxat, Azathioprin, Flutamid, Norfloxacin, Fendilin, Prajmaliumbitartrat, Aescin.

Weitere Beispiele sind folgende Wirkstoffe: Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxim, Acetylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, beta-Carotin, Choramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinoacetat, Chlorthiazid, Cinnarizin, Clonazepam, Codein, Decamethason, Diazepam, Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofluvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethazig, Indimethazin, Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin), Nalidixinsäure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin, Ostradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon,

Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol (= Sulfameter), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, Tolazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin, Vitamine, Mineralien.

Als Wirkstoffe sind auch solche mit prophylaktischer Wirkung, beispielsweise in Bereichen der Tumortherapie, denkbar.

Ferner sind unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung auch Laxanzien zu verstehen.

[redacted]

Das erfindungsgemäße Mittel kann neben pharmazeutisch und/oder biologisch wirksamen Stoffen auch Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel, z.B. Vitamine, Ballaststoffe, Eiweiße oder Mineralstoffe sowie andere Lebensmittelstoffe, Genußstoffe oder Aromastoffe enthalten.

Neben den genannten Stoffen können dem Material auch weitere Hilfsstoffe beigefügt werden. Dies könne beispielsweise auch Antioxidationsmittel, Konservierungsstoffe, Farbstoffe oder Süßungsmittel sein. Unter anderem können im Falle des Einsatzes von pharmazeutisch wirksamen Substanzen noch zusätzlich retardierende Stoffe in Frage kommen.

Außerdem können die Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung zusätzlich Füll-, Spreng-, Binde- und Gleitmittel sowie Trägerstoffe enthalten.

Als retardierende Hilfsstoffe können im wesentlichen wasserunlösliche Hilfsstoffe oder Gemische davon, wie Lipide, u.a. Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cetostearylalkohol; Glyceride, z.B. Glycerinmonostearat oder Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden

pflanzlicher Öle; hydrierte Öle, wie hydriertes Rizinusöl oder hydriertes Baumwollsamenöl; Wachse, z.B. Bienenwachs oder Carnaubawachs; feste Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin oder Erdwachs; Fettsäuren, z.B. Stearinsäure; gewisse Cellulosederivate, z.B. Ethylcellulose oder Acetylcellulose; Polymere oder Copolymere, wie Polyalkylene, z.B. Polyäthylen, Polyvinylverbindungen, z.B. Polyvinylchlorid oder Polyvinylacetat, sowie Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere mit Crotonsäure, oder Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z.B. Copolymerisate von Acrylsäureester und Methacrylsäuremethylester, verwendet werden.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Mittel zur Verwendung zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, das ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

Prinzipiell wird das erfindungsgemäße Mittel durch die Herstellung einer Suspension des Materials, die anschließend gefriergetrocknet wird erhalten. Gegebenenfalls wird zuvor das Material zerkleinert und/oder einer alkalischen und/oder einer sauren Vorbehandlung unterworfen. Die Gefriertrocknung wird vorzugsweise bei -80 bis +50°C, insbesondere bei -30 bis +40° C durchgeführt.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels, in der das Material in Form eines schwammartigen Gebildes vorliegt, kann beispielsweise lösliches Collagen aus den Häuten junger Rinder oder

Schweine (Tiere) eingesetzt werden. Die löslichen Collagenanteile in der Haut von Tieren werden nämlich mit zunehmendem Alter des Organismus immer geringer, da das Collagen durch intermolekulare Vernetzung ein unlösliches dreidimensionales Netzwerk bildet. Die Vernetzungsstellen sind feste chemische Bindungen zwischen einzelnen Collagenmolekülen.

Bei der Herstellung der notwendigen Collagensuspensionen für die Schwammherstellung müssen deshalb die Häute aus 1 bis 2 Jahre alten Tieren (Bullen) stammen. Auch hier bildet das Collagen schon ein unlösliches Netzwerk. Durch eine stark alkalische und saure Vorbehandlung der Haut und mechanische Kräfte beim Herstellen der Schwamm-Suspension, kann es dazu kommen, daß einzelne chemische und physikalische Vernetzungsstellen im Collagen gelöst werden.

Bei der Trocknung des Schwamms durch Gefriertrocknung und anschließende Erhitzung bei 90 °C bis 130 °C, vorzugsweise 120 °C werden wieder neue Vernetzungsstellen durch die relativ hohen Temperaturen in das Schwammaterial eingeführt. Dies bewirkt die langandauernde Unlöslichkeit des Schwammkörpers in gastrointestinalen Flüssigkeiten und/oder Wasser. Diese relative Unlöslichkeit ist Voraussetzung für eine relativ feste und stabile Struktur, die vergleichbar mit der Wirkung von Ballaststoffen allgemein, einen anhaltenden stimulierenden Effekt und damit bereits eine erste laxative (abführende) Wirkung im Darm auslöst. Diese kann durch die Beaufschlagung mit Wirkstoffen und/oder Laxanzien unterstützt werden.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung werden stabil vernetzte Polyuronsäure-haltige Polysaccharide, insbesondere Alginate oder deren Salze eingesetzt.

Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung des erfindungsgemäßen

Mittels wie folgt: Zunächst wird eine Suspension des Materials hergestellt und aus dieser Suspension nach an sich bekannten Methoden ein schwamm- oder schaumartiges Gebilde erstellt. Anschließend wird das Material reversibel komprimiert. Vor, während oder nach der Herstellung des schwammartigen Gebildes wird das Material mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt wird, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden. Gegebenenfalls wird auf das so hergestellte Material eine Verbindung aufgebracht und/oder eine Verbindung in das Material eingebracht und/oder dieses Material mit einer solchen Verbindung umhüllt, wobei sich diese Verbindung erst im Darm auflöst.

Vor, während oder nach der Herstellung des schwamm- oder schaumartigen Gebildes kann das Material zusätzliche mit den oben erwähnten Verbindungen, pharmazeutisch und/oder biologisch wirksamen Stoffen, Nahrungsmitteln bzw. Nahrungsergänzungsmitteln, Lebensmittelstoffen, Genußstoffen, Aromastoffen, Hilfsstoffen oder retardierenden Stoffen beaufschlagt werden.

Hierfür kommen alle üblichen Methoden in Betracht. Im einfachsten Falle kann dies während der Herstellungsphase des Schwammaterials durch Mischen des Materials und der entsprechenden Stoffe erfolgen. Ebenso ist ein Tränken des Materials mit einer Lösung der Stoffe denkbar. Ferner können die zuvor genannten Stoffe direkt auf die Oberfläche des Materials aufgebracht werden. Dies kann beispielsweise durch Tauchen, Besprühen, Aufstreichen oder ähnliche Methoden erfolgen.

Das resultierende Material wird anschließend reversibel komprimiert. Dies kann durch Pressen, Walzen oder vergleichbare Methoden geschehen. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann auch eine Komprimierung des Materials durch Kaubewegungen bei der oralen

Einnahme des Materials erfolgen.

Das so hergestellte komprimierte Material kann in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung mit der oben beschriebenen Verbindung umhüllt werden. D.h., entweder wird aus der Verbindung ein Behältnis, z.B. eine Kapselhülle, hergestellt und in diese das Material eingebracht. Oder auf das Material wird die Verbindung direkt aufgebracht, etwa durch Tauchen, Besprühen, Aufstreichen oder ähnliche Methoden. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung in das Material eingebracht. Dies kann z.B. durch Tränken erreicht werden.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels ist nicht auf die beschriebenen Verfahren beschränkt, sondern schließt auch alle anderen Verfahren ein, bei denen Schwämme, schwammähnliche Gebilde oder Gele hergestellt werden, die durch die relative Unlöslichkeit in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten, gegebenenfalls vermittelt durch entsprechend geeignete Verbindungen, eine langfristige Stimulierung der Darmtätigkeit erzielen sollen oder können.

Zweck des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es, ein Mittel zu erhalten, daß im Darm eine lang anhaltende stimulierende Wirkung entfaltet und gleichzeitig zur gezielten Freisetzung von Wirkstoffen, insbesondere zur Prophylaxe oder von Laxanzien im Darm geeignet ist. Dieses Ziel wird durch die vorliegende Erfindung erreicht.

Das erfindungsgemäße Mittel wird oral eingenommen. Der feste, komprimierte Schwamm- oder feste Schaumkörper passiert durch Hinzufügen von Trinkflüssigkeit sowie leichte Kau- oder Schluckbewegungen Mund, Rachen, Speiseröhre und Magen und schwemmt vorzugsweise zu seinem ursprünglichen Volumen im Darm

wieder auf. Gegebenenfalls kann das Volumen auch größer oder kleiner als das ursprüngliche sein.

Im Gegensatz zu anderen Lebensmittel-/Nahrungsergänzungs-/Diät- oder Arzneimittelprodukten, die kurzfristig im Darm zersetzt werden oder schon in zerkleinertem Zustand in den Darm gelangen, behält das aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen sowie stabil vernetzten Polymeren bestehende, in der beschriebenen Weise hergestellte Material, insbesondere in Form eines festen Schwamm- oder Schaumkörpers durch sein überwiegend dreidimensionales polymeres Netzwerk sowie die Schwerlöslichkeit im Darm über mehrere Stunden seine ursprünglich vorhandene feste und mechanisch stabile Struktur. Hierbei liegt das erfindungsgemäße Mittel beim Durchtritt durch die Speiseröhre sowie bei der Passage des Magens oder Dünndarms in ausreichend komprimierter Form vor, um sich im Darm, insbesondere im Dickdarm zu dekomprimieren und die gewünschte stimulierende Wirkung zu entfalten.

In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung kann das Mittel jedoch auch bereits im Magen dekomprimieren und in diesem Zustand in den Darm gelangen und diesen passieren. Dies trifft insbesondere für Materialien zu, die den Magen und Dünndarm auch in dekomprimierter Form passieren können ohne abgebaut zu werden.

Für den besonderen Fall, daß der Abbau des Materials jedoch bereits im Magen oder Dünndarm beginnen sollte, muß ein entsprechender Schutz vor frühzeitiger Degradation erfolgen. Ein solcher Schutz, kann dadurch erzielt werden, daß das Material mit einer Verbindung versehen ist, die sich ausschließlich im Darm auflöst. Hierbei kann diese Verbindung auf die bereits zuvor erwähnte Weise in/auf das Material ein-/ aufgebracht werden oder damit umhüllt werden.

Anderenfalls ist es aber auch durchaus denkbar, daß das erfindungsgemäße Mittel sozusagen fakultativ mit einer zuvor besagten Verbindung versehen werden kann.

Durch eine gegebenenfalls auf/in das Gebilde auf-/eingebrachte Verbindung bzw. eine Umhüllung daraus, besteht zum einen die Möglichkeit, das Material vor frühzeitigem Abbau zu schützen und zum anderen den Ort der Dekompression des Materials zu beeinflußen. Gleiches gilt für die Wirkstoffe oder Laxanzien, mit denen das Material beaufschlagt ist.

Durch die orale Einnahme des erfindungsgemäßen Mittels und die Dekompression im Darm erfolgt eine Anregung der Dehnungsrezeptoren der Darmwand, die ihrerseits Kontraktionen des Darmes auslösen. Infolgedessen läßt sich eine langfristige Anregung der Darmtätigkeit erzielen, resultierend in einer Verkürzung der Passagezeit des Darminhaltes und verbunden mit einem verbesserten Wasserbindungsvermögen des Stuhls gefolgt von günstigeren Wachstumsbedingungen der Darmflora, wodurch letztendlich die Darmsekretion und Darmdurchblutung angeregt werden. Die Darmtätigkeit kann zusätzlich durch die Freisetzung der Wirkstoffe oder Laxanzien verbessert und erhalten werden. Ferner können aber auch Wirkstoffe im Darm freigesetzt werden, die ihre Wirkung an einem anderen Ort als dem Darm entfalten.

Das erfindungsgemäße Mittel kann zur Herstellung von Mitteln zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs sowie zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Mitteln und/oder Nahrungsmitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln und/oder (Diät)-Nahrungsmitteln genutzt werden. Ebenso kann das erfindungsgemäße Mittel selbst zur

Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs und/oder zur Verkürzung der Passagezeit des Speisebreis im Darm, verbunden mit einer prophylaktischen oder laxativen Wirkung verwendet werden. Außerdem is der Einsatz des erfindungsgemäßen Mittels in Bereichen der Pharmazie und/oder des Gesundheitswesens und/oder zur Ernährung und/oder Nahrungsergänzung denkbar. Zu diesem Zweck enthält das Mittel die bereits oben beschriebenen Wirkstoffe oder Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelstoffe, Genußstoffe, Aromastoffe oder andere Hilfsstoffe.

Patentansprüche:

1. Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit und/oder zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, **dadurch gekennzeichnet, daß** es ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material dreidimensionale polymere Netzwerke aufweist.

3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material in Form eines schwammartigen Gebildes vorliegt.

4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material mit der Verbindung beschichtet ist.

5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material in ein Behältnis eingebracht ist, das aus einer ausschließlich im Darm löslichen Verbindung besteht.

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung in das Material eingebracht ist.

7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch**

g kennz ichn t, daß die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem pH-Wert von 5 bis 10 löslich ist.

8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem pH-Wert von 5,5 bis 8,5 löslich ist.

9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem pH-Wert von $6,4 \pm 0,6$ bis $7,0 \pm 0,7$ löslich ist.

10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere sowie stabil vernetzte Massen oder Kombinationen davon enthält.

11. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material Collagen, Zellulose oder Alginat enthält.

12. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material auf ein Halb- bis ein Hundertstel, vorzugsweise ein Viertel- bis ein Fünfzigstel, besonders bevorzugt ein Zehntel bis ein Zwanzigstel seiner ursprünglichen Größe komprimierbar ist.

13. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material im Darm auf das Zwei- bis Hundertfache, vorzugsweise das Vier- bis Fünfzigfache, besonders bevorzugt auf das Zehn- bis Zwanzigfache seiner Größe im komprimierten Zustand dekomprimierbar ist.

14. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** es pharmazeutisch und/oder biologisch wirksame Stoffe, Laxanzien, Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelstoffe, Genußstoffe, Aromastoffe oder andere Hilfsstoffe enthält.

15. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Verwendung zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, **dadurch gekennzeichnet, daß** es ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit und/oder zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, das ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)